

## Oponentský posudok na habilitačnú prácu

MUDr. Ivana Kacerovská Musilová, PhD.

### **„Detekce mikrobiálních a zánětlivých intraamniálních komplikací u těhotenství s předčasným odtokem plodové vody“**

Na základe žiadosti dekana LF UK v Hradci Králové prof. MUDr. RNDr. Miroslava Červinku, CSc. som vypracoval oponentský posudok na habilitačnú prácu odbornej asistentky Porodnické a gynekologické kliniky LF UK v Hradci Králové MUDr. Ivany Kacerovskej Musilovej, PhD. „Detekce mikrobiálních a zánětlivých intraamniálních komplikací u těhotenství s předčasným odtokem plodové vody“

Predložená práca je 257 stranový komentár 26 pôvodných prác publikovaných v impaktovaných časopisoch, na ktorých sa MUDr. Ivana Kacerovská Musilová, podieľala ako prvá autorka alebo spoluautorka.

1. **Tému habilitačnej práce považujem za veľmi aktuálnu.** WHO odhadla, že v roku 2010 sa vo svete predčasne narodilo 15 miliónov detí. Každý rok umrelo vo svete 1,1 milióna predčasne narodených detí (pred 37. týždňom tehotnosti). WHO v rámci iniciatívy „Born Too Soon“ vytýčila cieľ redukovať novorodeneckú úmrtnosť na prematuritu do roku 2025 o 50 %. V Lancete (2013, 381, 223-234) bola uverejnená analýza potenciálnej možnosti redukcie prematurity modelovaním piatich intervenčných stratégií v 39 krajinách s VHHD (very high human development index – patrí tam aj ČR a SR). Analýza ukázala, že teoreticky by sa dala dosiahnuť iba 5 % redukcia prematurity t.j. z 9,59 % na 9,07 %. Jedným z významných faktorov predčasného pôrodu je predčasný odtok plodovej vody (POPV), na ktorom sa značnou mierou podieľa intraamniálna mikrobiálna invázia a infekcia. Názory na manažment gravidity po POPV pred termínom pôrodu sa vyvíjali a vyvíjajú. Kedysi bola v odborných kruhoch uznávaná jednoduchá rovnica: POPV pred termínom = antibiotiká (ATB) a indukcia pôrodu. Kolektív pracovníkov z H. Králové, ktorého významným členom je aj MUDr. Ivana Kacerovská Musilová, však svojimi prácami dokázal, že takýto postup prináša benefit len pre časť novorodencov, narodených po predtermínovom POPV.

2) Habilitačná práca je zameraná na 5 okruhov problematiky POPV: I. vyšetrenie plodovej vody (technické prevedenie a bezpečnosť amniocentézy a význam detekcie niektorých ukazovateľov v plodovej vode) II. vyšetrenie cervikálnej a vaginálnej tekutiny (význam detekcie niektorých ukazovateľov), III. vyšetrenie materskej krvi, IV. vyšetrenie pupečníkovej krvi a V. prenatalnú sonografiu. **Habilitačná práca splnila sledované ciele.**

3) **Výber klinických súborov, použité metodiky a metódy štatistického spracovania v predložených prácach považujem za adekvátne.** Cenná na predložených prácach je skutočnosť, že všetky boli spracované v Hradci Králové.

4) **Viacere výsledky z autorkiných prác sú veľmi zaujímavé, podnetné a niektoré dokonca prioritné.**

I. Na doteraz najväčšom publikovanom súbore - 590 amniocentéz (ACT) u tehotných s POPV autorka dokázala vysokú úspešnosť (96 %) a bezpečnosť ACT. Frekvencia komplikácií bola 0,7 %, avšak tieto nevedli k žiadnej závažnej fetálnej morbidite. Potvrdila význam stanovenia interleukínu 6 (IL-6) pri POPV a validitu vyšetrenia bedside testom v natívnej vzorke plodovej vody. Poukázala na využitie stanovenia clusterinu, calreticulínu, cathepsínu-G a prostaglandínu E2 v plodovej vode pri POPV. Prioritná je práca, dokazujúca intraamniálnu inváziu GBS pri POPV u ženy s negatívnou vaginálnou kultiváciou.

II. V časti o vyšetrení cervikálnej a vaginálnej tekutiny poukázala, že nielen IL-6 v cervikálnej tekutine ale aj v tekutine zo zadnej pošvovej klenby je spoľahlivý neinvazívny ukazovateľ mikróbnymi indukovaného zápalu s POPV a koreluje s nálezmi v plodovej vode. Toto zistenie umožňuje redukcii invazívneho vyšetřovania markerov z plodovej vody - ACT. Naproti tomu vyšetřenie Toll-like receptoru 2, calreticulínu a cathepsínu-G v cervikálnej a vaginálnej tekutine je zatiaľ nepoužiteľné na neinvazívnu diagnostiku, pretože pri POPV nekoreluje s ich koncentráciou v plodovej vode. Podľa autorkinej práce už samotná prítomnosť genitálnych mykoplazmiem v cervikálnej tekutine je významný rizikový faktor pre mikrobiálnu inváziu do amniovej dutiny (MIAC) pri POPV a riziko zvyšuje súčasná prítomnosť ureaplasma species.

III. V minulosti publikované práce o význame C-reaktívneho proteínu (CRP) nepotvrdili prínos tohto vyšetrenia na detekciu MIAC alebo histologickej akútnej chorioamnionitídy. Autori vo svojej práci dokázali vyššie hladiny CRP v sére matiek s MIAC a histologickou akútnou chorioamnionitídou v porovnaní s ostatnými tehotnými s POPV. Prediktívne hodnoty boli však veľmi nízke, takže klinické využitie tohto neinvazívneho ukazovateľa je limitované.

IV. Pri vyšetrení pupočníkovej krvi nedokázali koreláciu so zvýšenými hladinami IL-6 v plodovej vode. Intenzita fetálnej zápalovej odpovede nesúvisela so spúšťacím mechanizmom intraamniálneho zápalu (mikróbmi indukovaný verus sterilný zápal). Nezistili závislosť koncentrácie ukazovateľov oxidačného stresu v pupočníkovej krvi na prítomnosti MIAC, akútnej histologickej chorioamnionitídy či funizitídy ani súvislosť s včasnou novorodeneckou morbiditou.

V. Ultrasonografická predikcia intraamniálnej infekcii by bola (vzhľadom na dostupnosť a neinvazívnosť) ideálnym riešením pri POPV. Autorka vypracovala nielen originálne nomogramy na meranie priečného priemeru fetálneho thýmusu u nekomplikovaných jednoplovdových gravidít, ale publikovala aj originálnu prácu o „malom thýmuse“ u tehotných s akútnou histologickou chorioamnionitídou a funizitídou. Kriticky však konštatovala, že pre nízku špecificitu nie je tento ukazovateľ možné rutinne využiť v klinickej praxi. V práci o prietokových charakteristikách fetálnej lienálnej vény bol detegovaný pulzatilný tok v prípadoch s akútnou histologickou chorioamnionitídou a funizitídou, kým u plodov bez týchto komplikácií bol tok prevažne kontinuálny. Rovnako dokázala koreláciu pulzatilného toku vo v. lienalis s vyššími hladinami IL-6 v pupočníkovej krvi v spojitosti s včasnou novorodeneckou sepsou pri POPV. U žien s POPV a oligohydramnionom nezistili signifikantné rozdiely vo frekvencii MIAC, hladinách IL-6 v plodovej vode a pupočníkovej krvi ani vo frekvencii včasnej novorodeneckej morbidity.

5) **Predložené práce v habilitačnom spise považujem za cenné klinické štúdie s reálnym výstupom pre prax. Prinášajú niektoré originálne poznatky a rozširujú spektrum doterajších znalostí.** Svojimi prácami MUDr. Ivana Kacerovská Musilová prispieva k formovaniu nových prístupov k POPV. Ako som mal možnosť pozorovať v ostatných rokoch, poznatky autorky a tímu z Hradca Králové už ovplyvňujú manažment POPV v niektorých veľkých českých perinatologických centrách.

## 6) Pripomienky a otázky:

Pripomienky k predloženej práci nemám, pretože je úhl'adne spracovaná, logicky štrukturovaná, napísaná zrozumiteľne a dobrou češtinou. Na autorku mám 3 otázky:

- Vo vašom súbore bol skrining GBS robený z vaginálnej kultivácie a v jednom prípade bol negatívny pričom novorodenec mal včasnú novorodeneckú sepsu. Máte nejaké skúsenosti s porovnaním intraamniálnej invázie a záchyтом GBS pri skriningu len z vaginálnej oproti vaginorektálnej kultivácii?
- Aký je názor autorky na rutinné vyšetovanie prítomnosti mycoplaziem a ureaplaziem v cervikálnom sekréte pri príznakoch hroziaceho predčasného pôrodu? V prípade detekcie mycoplaziem alebo ureaplaziem aplikujete ATB liečbu – v ktorých prípadoch?
- Čo si autorka myslí o perspektívach ďalšieho vývoja problematiky POPV?

Profesionálny vývoj MUDr. Ivany Kacerovskej Musilovej, PhD. som sledoval dlhý čas. Zaujala ma svojimi prednáškami na odborných podujatiach a publikovanými prácami (publikácie s IF celkom 49 – z toho ako prvý autor 17). O úrovni jej prác najlepšie svedčí pozoruhodné množstvo citačných ohlasov vo WOS - 226. MUDr. Ivana Kacerovská Musilová patrí v súčasnosti nielen medzi uznávané osobnosti českej gynekológie a pôrodnictva, ale v problematike predčasného pôrodu bezpochyby aj vo svete.

## 7) Na základe komplexného zhodnotenia práce MUDr. Ivany Kacerovskej Musilovej

**odporúčam,**

aby bola práca v predloženej forme prijatá a na jej základe, po úspešnom habilitačnom pokračovaní, jej bol udelený titul **docent v odbore gynekológia a pôrodnictvo.**

Doc. MUDr. Miroslav Korbel', CSc.

I. gynekologicko-pôrodnicka klinika LFUK a UNB

Antolská 11, 851 07 Bratislava

miroslav.korbel@post.sk

mob. tel.: 00421903943251

fax: 00421268673680